



<b>(51) 国際特許分類</b> C07C 69/28, 67/08, A61K 31/215, 31/235, 31/23	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO98/40346</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1998年9月17日(17.09.98)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/00817  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年2月26日(26.02.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/72855 1997年3月11日(11.03.97) JP 特願平9/90011 1997年3月26日(26.03.97) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 寶酒造株式会社(TAKARA SHUZO CO., LTD.)(JP/JP) 〒612-8061 京都府京都市伏見区竹中町609番地 Kyoto, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 小山信人(KOYAMA, Nobuto)(JP/JP) 猪飼勝重(IKAI, Katsushige)(JP/JP) 小林英二(KOBAYASHI, Eiji)(JP/JP) 加藤郁之進(KATO, Ikunoshin)(JP/JP) 〒520-2193 滋賀県大津市瀬田3丁目4番1号 寶酒造株式会社 中央研究所内 Shiga, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 安達光雄, 外(ADATI, Mituo et al.) 〒550-0001 大阪府大阪市西区土佐堀1丁目6番20号 新栄ビル6階 Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: CYCLOPENTENONE DERIVATIVES</b>  <b>(54) 発明の名称</b> シクロペンテノン誘導体  <b>(57) Abstract</b> Cyclopentenone derivatives having structures of 2-cyclopenten-1-one substituted with R <sub>1</sub> COO- and R <sub>2</sub> COO- at the 5- and 4-positions respectively (wherein R <sub>1</sub> and R <sub>2</sub> are each independently alkyl, alkenyl, or aryl), or optical isomers thereof; a process for the preparation of the derivatives by reacting 4,5-dihydroxy-2-cyclopenten-1-one with the corresponding carboxylic acid or a reactive derivative thereof; and carcinostatic agents, apoptosis inducers and antibacterial agents containing the derivatives.		

(57) 要約

5-(R<sub>1</sub>COO-) - 4-(R<sub>2</sub>COO-) 置換-2-シクロペンテン-1-オン (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は同一又は異なるアルキル基、アルケニル基又はアリール基である) なる構造のシクロペンテン誘導体又はその光学活性体。4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オンに、相当するカルボン酸又はその反応性誘導体を反応させるシクロペンテン誘導体の製造方法。当該誘導体を含有する制がん剤、アポトーシス誘発剤、抗菌剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	KG	キルギス	PL	ポーランド		
CI	コートジボワール	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CN	中国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CU	キューバ	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
CY	キプロス	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LR	リベリア	SI	スロヴェニア		
DK	デンマーク	LS	レソト	SK	スロヴァキア		
EE	エストニア			SL	シエラ・レオネ		
ES	スペイン						

## 明 細 書

## シクロペンテノン誘導体

## 発明の属する技術分野

本発明は、医薬の分野において有用な、制がん作用等の生理活性を有するシクロペンテノンの誘導体に関し、更に当該化合物の製造方法に関する。

## 従来の技術

従来、臨床上の療法に用いられている薬物はアルキル化剤、代謝阻害剤、植物アルカロイド等の制がん剤、抗生物質、免疫促進剤、免疫調節剤など多岐にわたっているが、これらの薬物療法はいまだ完成したとはいえない。

これらのうち、天然物由来であるプロスタグランジンの中で、5員環に $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニルを有するプロスタグランジンA及びJ類がDNA合成を抑制することにより、安全性の高い制がん剤としての可能性が報告され、それらの各種誘導体が合成されている（特開昭62-96438号公報参照）。

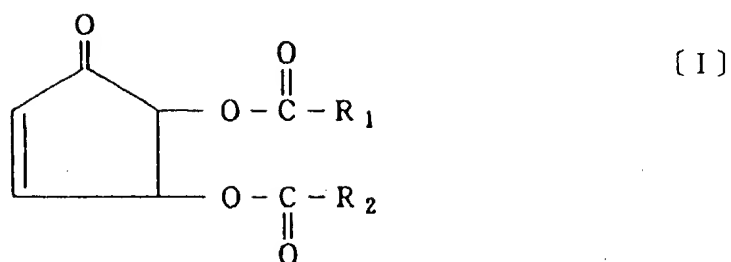
## 発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、制がん作用、アポトーシス誘発作用、抗菌作用等の生理作用を有するシクロペンテノンの誘導体を開発し、該化合物の製造方法及び当該化合物を含有する医薬を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

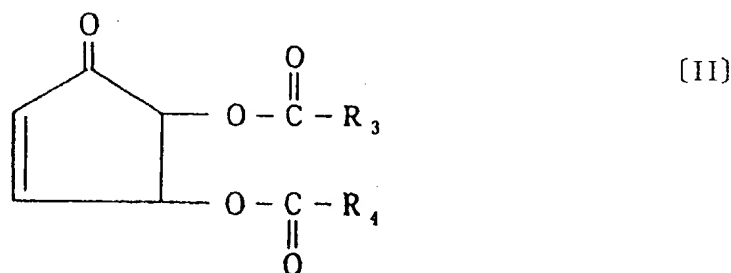
本発明者らはかかる目的を達成するために鋭意検討した結果、一般式〔II〕で表されるシクロペンテノン誘導体が式〔III〕で表される4,5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン（以下、単にシクロペンテノンと称す）とカルボン酸及び／又はその反応性誘導体との反応により生成し、このシクロペンテノン誘導体が強いがん細胞増殖抑制活性等の生理活性を有することを見出し本発明を完成した。

本発明を概説すれば、本発明の第1の発明は下記一般式〔I〕で表されるシクロペンテノン誘導体若しくは光学活性体又はそれらの塩に関する。

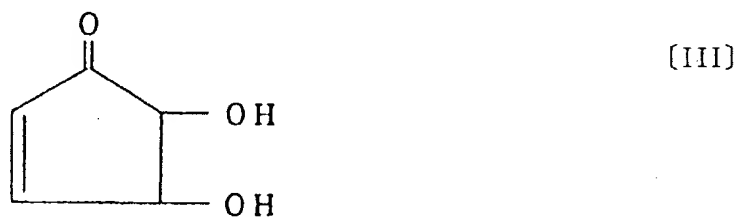


(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同一又は異なる直鎖又は分枝アルキル基、直鎖又は分枝アルケニル基、芳香族基、又は芳香脂肪族基である。但しが、 $R_1 = R_2 = -CH_3$ の場合を除く)

本発明の第2の発明は下記式〔III〕で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン及び／又はその光学活性体と下記一般式〔II〕で表されるシクロペンテノン誘導体の $R_3$ 、 $R_4$ に相当するカルボン酸及び／又はその反応性誘導体を同時又は順次反応させることを特徴とする一般式〔II〕で表されるシクロペンテノン誘導体の製造方法に関する。



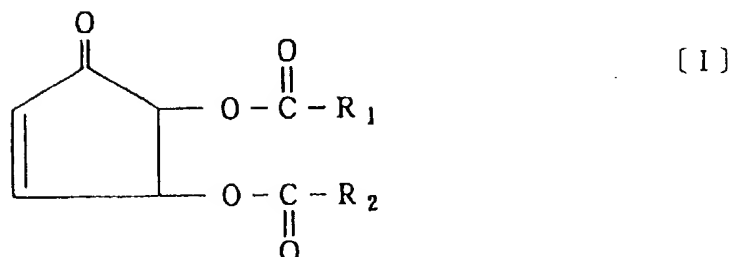
(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ は同一又は異なる直鎖又は分枝アルキル基、直鎖又は分枝アルケニル基、芳香族基、又は芳香脂肪族基である)



本発明の第3の発明は本発明の第1の発明のシクロペンテノン誘導体若しくは

## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式〔I〕で表されるシクロペンテノン誘導体若しくは光学活性体又はそれらの塩。



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同一又は異なる直鎖又は分枝アルキル基、直鎖又は分枝アルケニル基、芳香族基、又は芳香脂肪族基である。但しが、 $R_1 = R_2 = -CH_3$ の場合を除く)

2. 請求の範囲1記載のシクロペンテノン誘導体若しくはその光学活性体又はそれらの塩から選択される少なくとも一つの化合物を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

3. 医薬が制がん剤である請求の範囲2記載の医薬。

4. 医薬がアポトーシス誘発剤である請求の範囲2記載の医薬。

5. 医薬が抗菌剤である請求の範囲2記載の医薬。

6. 下記式〔III〕で表される4, 5-ジヒドロキシ-2-シクロペンテン-1-オン及び／又はその光学活性体と下記一般式〔II〕で表されるシクロペンテノン誘導体の $R_3$ 、 $R_4$ に相当するカルボン酸及び／又はその反応性誘導体を同時又は順次反応させることを特徴とする一般式〔II〕で表されるシクロペンテノン誘導体の製造方法。

